

University of Groningen

## Ernstige metabole acidose ten gevolge van 5-oxoproline bij paracetamol gebruik

Holman, Mirjam ; ter Maaten, Jan Cornelis

*Published in:*  
Ned Tijdschr Geneeskd

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2010

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Holman, M., & ter Maaten, J. C. (2010). Ernstige metabole acidose ten gevolge van 5-oxoproline bij paracetamol gebruik. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 154, 1553-1556. <https://www.ntvg.nl/artikelen/ernstige-metabole-acidose-door-5-oxoproline-bij-paracetamolgebruik>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## CASUÏSTIEK

# Ernstige metabole acidose door 5-oxoproline bij paracetamolgebruik

Mirjam Holman en Jan C. ter Maaten

Een overdosering met paracetamol is een bekende oorzaak van leverfunctiestoornissen en zelfs leverfalen. Minder bekend is dat ook een therapeutische dosis paracetamol kan leiden tot levensbedreigende afwijkingen. We beschrijven een 84-jarige patiënte met een ernstige metabole acidose met verhoogde anion gap, secundair aan een verhoogde 5-oxoprolineconcentratie door paracetamolgebruik. De oorzaak van een metabole acidose met verhoogde anion gap kan met een systematische benadering worden achterhaald. Als de acidose onvoldoende verklaard kan worden, is het goed te denken aan de mogelijkheid van 5-oxoproline-accumulatie bij patiënten met risicofactoren hiervoor, zoals paracetamolgebruik, vrouwelijk geslacht, ondervoeding, infectie en lever- of nierinsufficiëntie.

Een metabole acidose wordt regelmatig gevonden bij een patiënt in een medische spoedsituatie. Als het gaat om levensbedreigende aandoeningen, moet de oorzaak snel gevonden worden. Wij beschrijven een patiënte bij wie de oorzaak van de acidose niet voor de hand lag.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

**Patiënt A**, een 84-jarige vrouw, presenteerde zich op de afdeling Spoedeisende Hulp wegens collapsneiging. Een week tevoren had zij een subcapitale humerusfractuur links opgelopen. In haar voorgeschiedenis werd vermeld dat zij niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus en hypertensie had. Ze werd conservatief behandeld voor haar fractuur en was op de dag van presentatie voor controle bij de orthopeed geweest. Als pijnmedicatie was gekozen voor paracetamol 1000 mg en tramadol 50 mg zo nodig, tot maximaal 3 dd, met matig resultaat. Patiënte gaf als enige klacht de pijn aan ten gevolge van de breuk. Hetero-anamnestic bleek ze tevens last te hebben van moeheid en anorexie.

Bij lichamelijk onderzoek zagen we een bleke, niet-acuut zieke dame, met een niet-afwijkend postuur. Hemodynamisch waren er geen afwijkingen en zij vertoonde een geringe tachypnoe. Naast een fors hematoom en zwelling van de linker arm waren er geen evidente afwijkingen. Een arteriële bloedgasanalyse liet een ernstige metabole acidose met respiratoire compensatie zien. Laboratoriumwaarden voor de lever- en nierfuncties waren niet afwijkend en de lactaatconcentratie in het serum was niet verhoogd. De berekende anion gap was verhoogd; de 'dipstick'-test voor ketonen in de urine was sterk positief en zij had een hyperglykemie (tabel 1).

Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een keto-acidose of intoxicatie. Er waren geen directe aanwijzingen

Universitair Medisch Centrum Groningen.

Afd. Centrale Spoedopvang:

drs. M. Holman, SEH-arts in opleiding.

Afd. Interne Geneeskunde:

dr. J.C. ter Maaten, internist.

Contactpersoon: drs. M. Holman

(m.holman@cso.umcg.nl).

**TABEL 1** Laboratoriumwaarden van patiënt A

bepaling	laboratorium-waarde	referentie-waarden*	eenheden
Hb	6,8	7,5-9,9	mmol/l
glucose	11,4	4,0-6,4	mmol/l
creatinine	62	0-90	μmol/l
ureum	6,6	2,5-7,5	mmol/l
natrium	132	132-144	mmol/l
kalium	4,8	3,6-4,8	mmol/l
chloride	100	97-107	mmol/l
fosfaat	0,13	0,70-150	mmol/l
albumine	39	35-50	g/l
<b>arteriële bloedgaswaarden</b>			
pH	7,18	7,35-7,45	
PCO <sub>2</sub>	1,6	4,6-6,0	kPa
PO <sub>2</sub>	14,8	9,5-13,5	kPa
saturatie	97	96-100	%
bicarbonaat	4	21-25	mmol/l
lactaat	1	0,5-1,6	mmol/l
anion gap (berekend)	25	8,0-12†	mmol/l
osmol gap (berekend)	9	0-5†	mosmol/kg
<b>urine</b>			
ketonen	+++	negatief	
organische zuren	sterke ketoacidurie extreme pyroglutaminezuur- excretie lichte dicarbonacidurie		

\* Referentiewaarden kunnen variëren per laboratorium en zijn voor de 'anion gap' en 'osmol gap' afhankelijk van de gehanteerde formule.

† Bij een afwijkende albuminewaarde dient de 'anion gap' hiervoor te worden gecorrigeerd.

voor alcoholische ketoacidose of hongeren en evenmin directe aanwijzingen voor een intoxicatie. Toch werd toxicologisch onderzoek ingezet. Aangezien een diabetische ketoacidose niet kon worden uitgesloten werd zij behandeld met glucose en insuline intraveneus. In de daaropvolgende uren herstelde de zuurgraad en daarmee het klinisch beeld.

Aanvullend onderzoek toonde een licht verhoogde berekende osmol gap. De ethanol- en methanolconcentratie waren niet verhoogd en salicylaten waren niet aantoonbaar. Urineonderzoek op organische zuren toonde een zeer sterke ketoacidurie, met een lichte dicarbonacidurie en een extreme excretie van pyroglutaminezuur (5-oxoproline). Er bleek dus sprake te zijn van een metabole acidose ten gevolge van 5-oxoproline bij gebruik van paracetamol.

## BESCHOUWING

De oorzaak van een metabole acidose kan doorgaans snel worden gevonden met een systematische benadering.<sup>1</sup> Allereerst wordt onderscheid gemaakt tussen acidose met een normale of een verhoogde anion gap. De anion gap is het verschil tussen de belangrijkste kationen en anionen en wordt berekend met een eenvoudige formule:  $\text{anion gap} = [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$ . Bij een metabole acidose met een hoge anion gap, zoals bij onze patiënte, is er sprake van overproductie van zuren (tabel 2).

Voorts kan de osmol gap worden berekend; een verhoogde osmol gap is een aanwijzing voor intoxicatie met toxische alcoholen zoals ethyleenglycol. De osmol gap is het verschil tussen de berekende en de gemeten osmolaliteit van plasma, waarbij de plasma-osmolaliteit wordt berekend als:  $2 \times [\text{Na}^+] + \text{glucose} + \text{ureum}$ .

### METABOLE ACIDOSE MET VERHOOGDE ANION GAP

Door achtereenvolgens na te gaan of er sprake is van een verhoogde lactaatconcentratie, ketonzuren in de urine, een verhoogde creatinineconcentratie of een verhoogde osmol gap kan men de oorzaak van metabole acidose met verhoogde anion gap meestal snel achterhalen. De meest voorkomende oorzaken zijn weergegeven in de figuur. Als geen van de genoemde bepalingen een afwijkende waarde oplevert, kan er sprake zijn van een intoxicatie met een normale osmol gap, zoals bij intoxicatie met acetylsalicylzuur of een andere zeldzame oorzaak.

Bij onze patiënte was er ketonurie, waarbij de mogelijkheid van een ketoacidose werd overwogen. Gezien het levensbedreigende karakter van een diabetische ketoacidose werd behandeling hiervoor ingesteld, hoewel de a-priori-kans op een diabetische ketoacidose bij een patiënt met diabetes type 2 en een glucosewaarde van 11,1 mmol/l klein werd geacht. Bij het aanvullende onderzoek bleek het naderhand te gaan om een metabole acidose ten gevolge van 5-oxoproline bij gebruik van paracetamol.

**TABEL 2** Beknopt overzicht van oorzaken van metabole acidose, onderverdeeld naar de hoogte van de anion gap

normale anion gap	verhoogde anion gap
verlies bicarbonaat	overproductie zuren
gastro-intestinaal	lactaat acidose
renaal	ketoacidose
afname [H <sup>+</sup> ]-excretie	nierfalen
renaal	intoxicatie

## LEERPUNTEN

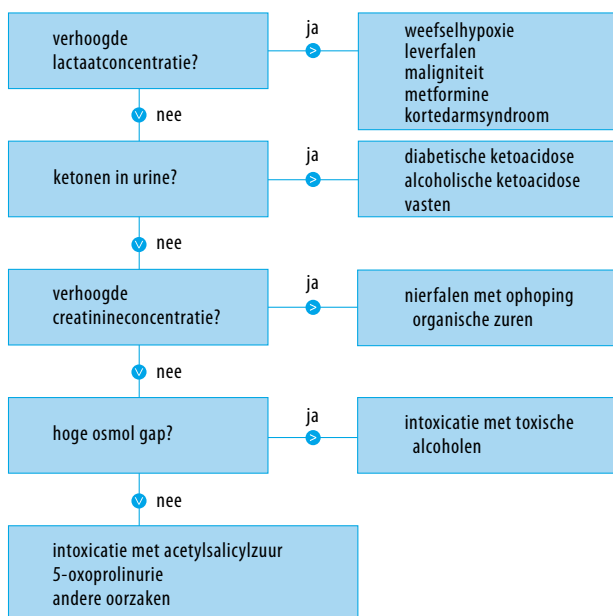
## ANALYSE ZUUR-BASE EVENWICHT VOLGENS STEWART

Vooral bij gemengde zuur-basestoornissen kan de methode van Stewart beter inzicht geven in de onderliggende processen. Volgens deze benadering is de pH geen onafhankelijke variabele, maar het resultaat van de  $PCO_2$ , de lading van zwakke zuren, zoals albumine en fosfaat, en het 'strong ion difference' (SID).<sup>2</sup> Het SID is het verschil tussen de concentraties van sterke anionen ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$  en  $Ca^{2+}$ ) en sterke kationen (waaronder  $Cl^-$ ) in plasma.

Bij onze patiënte was de fosfaatconcentratie laag. Aangezien fosfaat een alkaliserende invloed heeft is het aanmerkelijk dat door deze lage concentratie de acidificerende processen zich nog sterker deden gelden. De methode volgens Stewart is echter tijdrovend en biedt in een spoedsituatie mogelijk geen voordeel boven een versimpelde benadering.<sup>3,4</sup>

## ACCUMULATIE 5-OXOPROLINE

5-oxoprolin wordt gevormd in de  $\gamma$ -glutamylcyclus. Het eindproduct van deze cyclus is het tripeptide glutathion. Glutathion wordt in alle cellen gevonden, met de hoogste concentratie in de lever. Glutathion speelt onder andere een rol bij het onschadelijk maken van toxinen en werkt als antioxidant.<sup>5</sup> Aangeboren metabole afwijkingen van deze cyclus kunnen tot 5-oxoprolinurie leiden. Dit is zeldzaam, maar is wel beschreven bij kinderen.



**FIGUUR** Schema voor het achterhalen van de meest voorkomende oorzaken van metabole acidose met een verhoogde anion gap aan de hand van enkele laboratoriumwaarden.

- Door een gestructureerde benadering van een patiënt met een metabole acidose kunnen acuut levensbedreigende aandoeningen worden herkend en behandeld.
- De eerste stap in deze benadering is het bepalen van de anion gap.
- Als de meest voorkomende oorzaken van metabole acidose met verhoogde anion gap zijn uitgesloten, dient men te denken aan acidose door paracetamolgebruik.
- Paracetamol kan in therapeutische dosering leiden tot acidose door 5-oxoprolin-accumulatie, te herkennen aan 5-oxoprolinurie.
- De belangrijkste risicofactoren voor accumulatie van 5-oxoprolin bij paracetamolgebruik zijn vrouwelijke sekse, malnutritie en infectie.

Bij volwassenen, vooral vrouwen, kan er sprake zijn van verworven 5-oxoprolinurie. Risicofactoren hiervoor zijn ondervoeding, sepsis, alcoholabusis en lever- of nierfalen.<sup>6</sup> Het veronderstelde mechanisme is uitputting van de intracellulaire glutathionvoorraad door inname van paracetamol.<sup>7</sup> Hierdoor kan glutathion de enzymactiviteit in de  $\gamma$ -glutamylcyclus niet langer remmen en ontstaan tussenproducten die deels worden omgezet in 5-oxoprolin. Onze patiënte gebruikte paracetamol in een therapeutische dosering. Een bijkomende factor was de verslechtering van haar voedingstoestand door de anorexie; hierbij paste de lage fosfaatconcentratie, al bleef de albumineconcentratie nog binnen de referentiewaarden.

## 5-OXOPROLINE IN DE KLINIEK

Metabole acidose met een verhoogde anion gap kan ontstaan bij patiënten met acute hepatotoxiciteit door paracetamol; deze acidose gaat soms vooraf aan leverschade. Bij patiënten die paracetamol gebruiken zonder dat er sprake is van toxiciteit wordt de metabole acidose vaak toegeschreven aan lactaat of aan bijkomend nierfalen. 5-oxoprolin zou in veel gevallen een bijdragende factor kunnen zijn, maar de bepaling hiervan wordt niet routinematig uitgevoerd.<sup>8</sup> Er is dus nog weinig bekend over de incidentie van 5-oxoprolinurie, ofschoon steeds meer casussen worden beschreven.<sup>7</sup>

Recent werd een nieuw acroniem voorgesteld om de oorzaken van metabole acidose met verhoogde anion gap samen te vatten: 'GOLD MARK'; hierin staat de 'O' staat voor 5-oxoprolin.<sup>9</sup> De behandeling van 5-oxoprolinurie is simpel en bestaat uit het staken van paracetamol en eventueel toedienen van acetylcysteïne om de glutathionvoorraad in de lever aan te vullen.

## UITLEG

**GOLD MARK** Ezelsbruggetje voor de oorzaken van metabole acidose met verhoogde anion gap. Dit acroniem staat voor: glycolen (ethyleenglycol en propyleenglycol), oxoprolin, L-lactaat, D-lactaat, methanol, acetylsalicylzuur, nierfalen ('renal failure'), ketoacidose.

## CONCLUSIE

Metabole acidose met verhoogde anion gap komt voor bij patiënten die paracetamol gebruiken. Meestal is lactaat-acidose of nierfalen de verklaring, maar bij sommige patiënten kan de acidose en de verhoogde anion gap niet of niet afdoende verklaard worden. Het gaat dan vaak om

patiënten die chronisch paracetamol gebruiken zonder dat er sprake is van toxiciteit. Juist bij deze groep kan 5-oxoprolinurie als gevolg van paracetamolgebruik een rol spelen. Het is goed om hieraan te denken, zeker bij vrouwelijke patiënten met ondervoeding, infectie, of lever- of nierinsufficiëntie.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 14 april 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1838

 **Meer op [www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)**

## LITERATUUR

- Halperin ML, Goldstein MB. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology: a problem-based approach (3e ed). Philadelphia: Saunders; 1999.
- Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. Can J Physiol Pharmacol. 1983;61:1444-61.
- Zehtabchi S, Soghoian S, Sinert R. Utility of Stewart's strong ion difference as a predictor of major injury after trauma in the ED. Am J Emerg Med. 2007;25:938-41.
- Morris CG, Low J. Metabolic acidosis in the critically ill: Part 1. Classification and pathophysiology. Anaesthesia. 2008;63:294-301.
- Lu SC. Regulation of glutathione synthesis. Mol Aspects Med. 2009;30:42-59.
- Fenves AZ, Kirkpatrick HM, Patel VV, Sweetman L, Emmett M. Increased anion gap metabolic acidosis as a result of 5-oxoprolin (pyroglutamic acid): a role for acetaminophen. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1:441-7.
- Van den Bergh FA, Klooster PM, ten Bosch R, Straathof-Galema L. 5-Oxoprolinurie: een verworven stofwisselingsstoornis door behandeling met flucloxacilline en paracetamol. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk. 2008;33:39-42.
- Kortmann W, van Agtmael MA, van Diessen J, Kanen BL, Jakobs C, Nanayakkara PW. 5-Oxoprolin as a cause of high anion gap metabolic acidosis: an uncommon cause with common risk factors. Neth J Med. 2008;66:354-7.
- Mehta AN, Emmett JB, Emmett M. GOLD MARK: an anion gap mnemonic for the 21st century. Lancet. 2008;372:892.